



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**EVOLUCIÓN CLÍNICA Y SEROLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR  
SARS-COV-2 EN ENFERMOS REUMÁTICOS**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**

**“GRADO EN MEDICINA”**

**Presentado por:**

**Da. MARINA CAMPOY SERÓN**

**Tutor/a:**

**PROF. DR. D. JOSÉ ANDRÉS ROMÁN  
IVORRA**

**Cotutor/a:**

**D<sup>a</sup> MARTA DE LA RUBIA NAVARRO**

**Valencia, a 10 de mayo de 2021**



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

(Página dejada en blanco deliberadamente)



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

(Página dejada en blanco deliberadamente)



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

(Página dejada en blanco deliberadamente)



## AGRADECIMIENTOS:

*Primero, me gustaría agradecer a mi tutor, el Dr. Román por haber sabido transmitirme su pasión por la medicina en cada una de las clases de 4º y haber encontrado la forma de inspirarme y motivarme todas las veces que he tenido ocasión de coincidir con él.*

*Gracias también a mi cotutora, la Dra. De la Rubia Navarro, por el esfuerzo y el tiempo dedicado a ayudarme y guiarme con paciencia en cada paso de la elaboración de este trabajo, especialmente en este año tan difícil.*

*Quisiera agradecer a los profesores de los que he tenido el placer de aprender a lo largo de mi paso por la Universidad Católica de Valencia.*

*Gracias a mis amigas por ser y estar a lo largo de estos 6 años.*

*También a mis amigos del equipo de Reumatología, Josmi y Alba, por ayudarme en los momentos de duda y hacerme ver que siempre hay una solución para todo.*

*A mis hermanas por acompañarme y apoyarme en todo momento.*

*Pero sobre todo a mis padres, por haber sacrificado y sufrido tanto a mi lado desde el primer momento y haber confiado siempre en mí, sin ellos y su apoyo todo esto no habría sido posible.*



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

(Página dejada en blanco deliberadamente)



## ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	ABSTRACT .....	3
III.	INTRODUCCIÓN.....	5
III.I.	SARS-COV-2 .....	5
	Situación epidemiológica .....	5
	Etiología.....	5
	Sintomatología clínica.....	6
	Diagnóstico.....	7
	Patogenia .....	8
	Complicaciones.....	10
	Tratamiento .....	11
III.II.	Infección por SARS-Cov-2 en pacientes con enfermedades reumáticas...11	
	Riesgo de infección en pacientes con enfermedades reumáticas .....	11
	Hallazgos en series de pacientes.....	13
IV.	HIPÓTESIS.....	15
V.	OBJETIVOS .....	15
	Objetivo principal.....	15
	Objetivos secundarios.....	15
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
VI.I.	Tipo y diseño del estudio .....	16
VI.II.	Población de estudio.....	16
	Criterios de inclusión.....	16
	Criterios de exclusión.....	16
VI.III.	Consideraciones éticas.....	17
VI.IV.	Variables del estudio .....	17
VII.	RESULTADOS .....	20



VIII.	DISCUSIÓN.....	23
VIII.I.	Sexo de los pacientes incluidos en el estudio.....	23
VIII.II.	Edad de los pacientes del estudio.....	24
VIII.III.	Enfermedad de base.....	25
	Pacientes con artritis reumatoide .....	25
	Pacientes con artritis psoriásica y espondiloartropatías .....	26
VIII.IV	Tratamiento .....	26
	Pacientes en tratamiento con FAME sintéticos o inmunosupresores .....	26
	Pacientes en tratamiento con terapia biológica, inhibidores de JAK o Apremilast .....	27
VIII.IX.	Síntomas de la infección y situación clínica .....	29
VIII.X.	Seroconversión.....	31
IX.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	32
X.	CONCLUSIONES .....	33
XI.	GLOSARIO .....	34
XII.	BIBLIOGRAFIA.....	35





## I. RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 constituye un problema de salud pública debido a su contagiosidad y mortalidad elevadas. El espectro de síntomas abarca desde la ausencia de sintomatología hasta la neumonía intersticial. Los pacientes con enfermedad reumática presentan un riesgo infeccioso incrementado, especialmente aquellos tratados con inmunosupresores o terapia biológica. Desde el inicio de la pandemia, se ha planteado el riesgo de contagio y desarrollo de complicaciones en estos pacientes.

### OBJETIVO

Describir la prevalencia de síntomas, hospitalización y seroconversión en pacientes pertenecientes a un servicio de reumatología de un hospital terciario.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal, realizado a través de entrevista telefónica a pacientes con distintos diagnósticos de enfermedad reumática.

Se recogieron datos acerca de los síntomas, ingreso hospitalario, serología por ELISA (>15 días de evolución), diagnóstico y tratamiento de base, desde marzo 2020 hasta febrero 2021.

### RESULTADOS

Se incluyeron 86 pacientes, 82,35% mujeres. La media de edad fue de 49,30 años (16,16). Los síntomas más frecuentes fueron astenia (72,15%), cefalea (66,23%) y tos (59,49%). Nueve pacientes (11,25%) fueron ingresados, ocho de ellos (10%) por neumonía. Tres de ellos ingresaron en cuidados intensivos y uno fue éxitus. La seroconversión se produjo en el 53,25%. El 2,94% presentaba títulos bajos de IgG y la IgM persistía positiva en el 56,25% en este grupo. En el 6,45% el resultado fue indeterminado.



## CONCLUSIONES

La tasa de hospitalización y mortalidad obtenida es baja y los síntomas más frecuentes son leves. La seroconversión se produjo en poco más del 50% de los pacientes.

## PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2; enfermedad reumática; serología; FAME sintéticos; terapia biológica.

## II. ABSTRACT

### INTRODUCTION

SARS-CoV-2 infection is a public health problem due to its high contagiousness and mortality. The spectrum of symptoms ranges from no symptoms to interstitial pneumonia. Patients with rheumatic disease present an increased infectious risk, especially those treated with immunosuppressants or biologic therapy. Since the beginning of the pandemic, the risk of contagion and development of complications in these patients has been questioned.

### OBJECTIVE

To describe the prevalence of symptoms, hospitalization and seroconversion in patients belonging to a rheumatology department of a tertiary hospital.

### MATERIAL AND METHODS

Observational, cross-sectional study conducted by telephone interview of patients with different diagnoses of rheumatic disease.

Data were collected about symptoms, hospital admission, serology by ELISA (>15 days of evolution), diagnosis and baseline treatment, from March 2020 to February 2021.

### RESULTS

Eighty-six patients were included, 82.35% women. The mean age was 49.30 years (16.16). The most frequent symptoms were asthenia (72.15%), headache (66.23%) and cough (59.49%). Nine patients (11.25%) were admitted, eight of them (10%) for pneumonia. Three of them were admitted to intensive care and one was an exito. Seroconversion occurred in 53.25%. Low IgG titers were present in 2.94% and IgM persisted positive in 56.25% of this group. In 6.45% the result was indeterminate.

## CONCLUSIONS

The hospitalization and mortality rate obtained was low and the most frequent symptoms were mild. Seroconversion occurred in slightly more than 50% of patients.

## KEYWORDS

SARS-CoV-2; rheumatic disease; serology; DMARD; Biologic therapy.



### III. INTRODUCCIÓN

#### III.I. SARS-COV-2

##### **Situación epidemiológica**

En diciembre de 2019, se reportan en Wuhan (China) numerosos casos de pacientes con neumonía grave de origen desconocido. Algunos de los casos de neumonía descritos fueron relacionados con el mercado de Huanan, donde se encontraron distintos tipos de animales salvajes. El agente causal es el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, que se identificó por primera vez el 7 de enero de 2020. Desde entonces, el SARS-CoV-2 se ha extendido por otros países en Europa, Asia o Estados Unidos, declarándose la situación de pandemia mundial el 11 de marzo del 2020 (OMS, 2020).

##### **Etiología**

El SARS-CoV-2 es un RNA-virus que pertenece al subgénero Sarbecovirus dentro de la familia Coronaviridae (Wu, F; 2020). Se han encontrado diferentes subespecies de Coronavirus en huéspedes aviares y mamíferos.

Existen siete tipos de Coronavirus (CoV) conocidos hasta el momento que pueden producir enfermedad respiratoria en seres humanos. La mayoría de ellos (229E, OC43, HKU1, NL63) sólo causan síntomas leves, similares a un resfriado común (Andersen, 2020). Sin embargo, otros pueden causar enfermedad grave, como el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2. El SARS-CoV-1 fue el causante de la epidemia del SARS (síndrome de distrés respiratorio agudo) entre 2002 y 2003, produciendo un cuadro clínico mucho más severo que causó 8000 casos y 700 muertes alrededor del mundo. La mayor parte de los casos ocurrieron en China, pero el virus consiguió extenderse por Asia, Europa y América del Norte. Algunos meses después de su aparición, la epidemia logró controlarse sin tener ningún fármaco específico o

vacuna contra el virus (*Andersen, 2020; World Health Organization, 2004; Gao, H, 2016*).

Posteriormente en 2012, se detectó el síndrome respiratorio de Oriente Medio causado por el virus MERS-CoV, de la familia Coronaviridae. El primer paciente en que se identificó la infección era originario de Arabia Saudí, al igual que la mayor parte de los casos, pero el virus se propagó por 26 países infectando a 1698 pacientes y provocando 600 muertes. El MERS-CoV surgió con síntomas más severos y una mayor tasa de letalidad que el SARS-CoV-1. El origen del virus se atribuyó a una transmisión por contacto directo con dromedarios (*Andersen, 2020; Gao, H, 2016*).

### **Sintomatología clínica**

En los pacientes infectados por SARS-CoV-2, la clínica que encontramos es muy diversa, desde enfermos asintomáticos hasta casos con neumonía intersticial severa (*Guan WJ, 2020*). Los síntomas más frecuentes que se han reportado son: fiebre, tos seca y disnea (*Guan WJ, 2020*).

Otros síntomas leves que se han descrito son: ageusia, anosmia, mialgias, cefalea, odinofagia, diarrea y astenia. Por tanto, en términos generales los síntomas son inespecíficos, fácilmente confundibles con otras infecciones víricas, como la gripe o el resfriado común (*Guan WJ, 2020*).

Un porcentaje minoritario de los pacientes, en torno a un 20%, evoluciona a una neumonía intersticial bilateral que cursa con disnea e insuficiencia respiratoria, que suele requerir ingreso hospitalario e incluso ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). Este cuadro clínico se ha descrito en enfermos de todas las edades, pero la afectación pulmonar grave ocurre especialmente en individuos de alto riesgo, como ancianos o personas pluripatológicas (*Guan WJ, 2020*).

En estos casos, se produce un síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA) secundario a la neumonía intersticial grave, que asocia altas tasas de mortalidad (*Pascarella, 2020*).

## Diagnóstico

El diagnóstico precoz es fundamental para controlar la propagación del SARS-CoV-2.

La reacción en cadena de la polimerasa o PCR, es el método de elección para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 y consiste en la detección molecular del material genético del virus a partir de muestras de secreciones de las vías respiratorias superiores, obtenidas mediante frotis nasofaríngeo y orofaríngeo. Esta prueba tiene una especificidad muy elevada, aunque su sensibilidad oscila entre el 60-80% (*Ai T, Yang Z, Hou H et al, 2019*).

También es posible la realización de la PCR con muestras de secreciones del tracto respiratorio inferior obtenidas con aspiraciones traqueales o lavados broncoalveolares. En algunos casos se ha encontrado carga viral en muestras de heces o en sangre (*Pascarella, 2020*).

Finalmente, las pruebas serológicas del Sars-CoV-2 que detectan anticuerpos contra las proteínas N o S mediante la técnica de ELISA ayudan a complementar el diagnóstico molecular, especialmente en las fases tardías tras el inicio de la infección o para distintos estudios retrospectivos (*Hu, B., Guo, H, Zhou, P et al, 2020*).

Se ha observado que la sensibilidad de la serología no es muy elevada una semana tras el inicio de los síntomas, pero aumenta con el paso de una segunda semana y al combinarse IgM e IgG. La sensibilidad se incrementa prácticamente hasta alcanzar el 100% pasadas tres semanas del inicio de la infección. La inmunoglobulina que primero aparece es la IgM y posteriormente aparece la inmunoglobulina G. Cabe destacar que en pacientes con infección asintomática u

oligosintomática, no siempre existe una seroconversión. (Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y et al, 2020).

## Patogenia

La transmisión de partículas virales se produce tanto por aerosoles como por gotas presentes en las secreciones respiratorias o en las superficies contaminadas (*Loffi M, Hamblin MR, Rezaei N., 2020*). El periodo de incubación, esto es, aquel comprendido entre que se produce el contagio y se manifiestan los síntomas, se encuentra entre 1 y 14 días (*Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al., 2020*).

El genoma del Sars-CoV-2 comprende 14 marcos de lectura abiertos (*Open Reading Frames*, ORF), dos tercios de los cuales codifican 16 proteínas no estructurales que forman el complejo de replicasa. El tercio restante codifica proteínas accesorias (ORF) y cuatro proteínas estructurales; la proteína *Spike* (S), la proteína E de cubierta, la proteína de membrana (M) y nucleocápside (N) (Harrison AG, Lin T, Wang P, 2020).

Para desarrollar la infección, el SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que el SARS-CoV-1, la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA 2), que le permite expandirse a través del sistema respiratorio (*Pascarella, 2020*). Este receptor celular es expresado en distintos lugares del organismo. Además del tracto respiratorio, se encuentra en arterias, corazón, riñones e intestino. Esto puede explicar la presencia de síntomas gastrointestinales en algunos pacientes, como se ha indicado anteriormente.

La proteína *Spike*, mediante un dominio de unión al receptor, es la que media el contacto directo con la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA 2) del alveolo pulmonar. FIGURA 1. (Harrison AG, Lin T, Wang P, 2020). Además, para que la entrada del Sars-CoV-2 en la célula huésped sea eficaz, requiere la escisión proteolítica del sitio S1/S2 por la proteasa serina transmembrana 2 (TMPRSS2) y por la cathepsina L endolisosomal. De esta forma se produce la fusión de la



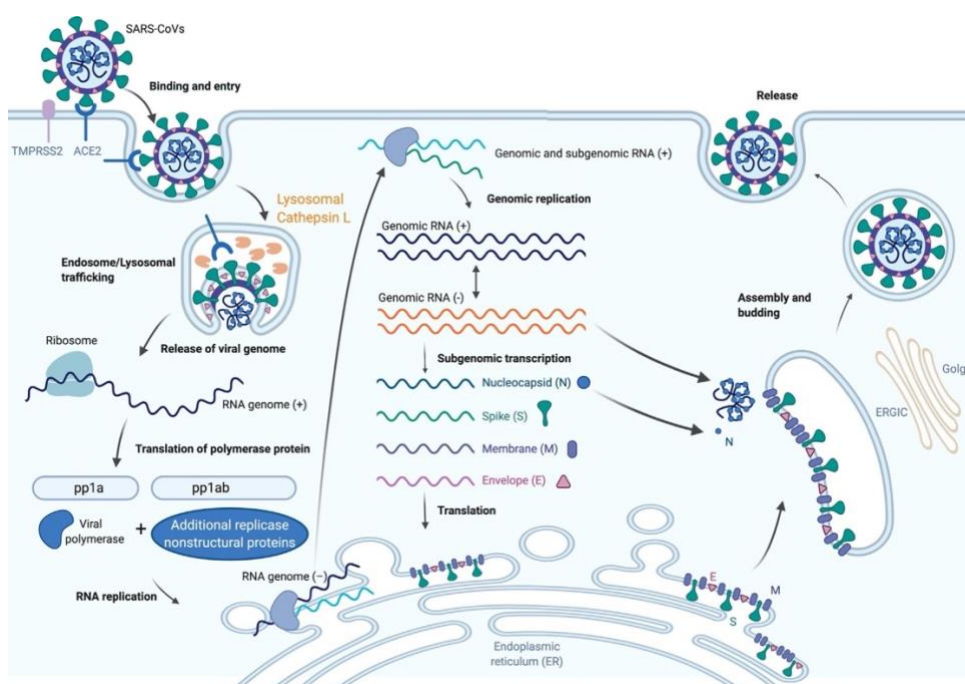
membrana celular y de la membrana viral, liberando el material genético del virus al citoplasma del huésped.

El Sars-CoV-2 es un RNA virus de polaridad positiva, no requiere transcribir su genoma a DNA para utilizar la maquinaria de replicación de la célula huésped como ocurre con los retrovirus, si no que lleva a cabo su propia replicación y transcripción del RNA.

Una vez el RNA viral está en el citosol, se produce la traducción de la poliproteína, de la replicasa y proteasas virales formando la molécula de ARN polimerasa. Esta permite la replicación viral en vesículas de doble membrana procedentes del retículo endoplásmico de la célula huésped.

Una vez formadas las proteínas estructurales y las accesorias a partir de la traducción del mRNA subgenómico, se introducen en el aparato de Golgi celular para el ensamblaje del virión (Harrison AG, Lin T, Wang P, 2020).

Por último, las cadenas de ARN se unen a los recién sintetizados viriones y se secretan desde la membrana plasmática de la célula huésped mediante exocitosis con el fin de propagar la infección en el huésped (Hu B, Guo H, Zhou P, et al., 2020; Harrison AG, Lin T, Wang P, 2020).



**Figura 1:** Ciclo viral Sars-CoV-2 (Fuente: adaptado de Harrison AG, Lin T, Wang P, 2020).



El SARS-CoV-2 se une a células epiteliales del tracto respiratorio y migra a través de las vías respiratorias hasta las células epiteliales alveolares. Su rápida replicación puede desencadenar en pacientes de riesgo una fuerte respuesta inmunitaria conocida como tormenta de citoquinas (*Hu B, Guo H, Zhou P, et al., 2020*).

En el aparato respiratorio, los cambios histopatológicos hallados muestran un daño alveolar difuso, con formación de membranas hialinas, descamación de neumocitos, y depósitos de fibrina, además de encontrar en ciertos pacientes un exudado inflamatorio (*Martines R, 2020*)

## Complicaciones

En aquellos casos de infección más grave se postula que el desarrollo de una tormenta de citoquinas, en el contexto de un síndrome de respuesta inmunitaria sistémica, constituye la principal causa de gravedad y mortalidad.

La tormenta de citoquinas es debida a una hiperactivación de células del sistema inmunitario y una excesiva producción de citoquinas proinflamatorias, que producen un daño orgánico severo. Se relaciona además con altos niveles de citoquinas circulantes, linfopenia, trombosis e infiltrados de monocitos en diferentes órganos (*Guan WJ, 2020; Hu B, Huang S, Yin L., 2020*).

Tras la entrada de SARS-CoV-2 en las células epiteliales alveolares, se produce una activación de células Th1 y monocitos, acompañada de una débil respuesta de interferón (IFN), que puede amplificar la producción de citoquinas.

También se produce la infiltración de macrófagos y neutrófilos en el tejido pulmonar, dando lugar a la producción de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que promueve la producción de interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) y otras citoquinas por parte de los monocitos (*Hu B, Huang S, Yin L., 2020*).

## Tratamiento

Algunos de los fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19 son utilizados en enfermedades reumáticas por su carácter inmunomodulador, con capacidad de regular la respuesta inmunitaria del organismo. Algunos de ellos son los corticoides, tocilizumab, remdesivir, baricitinib, eculizumab o hidroxicloroquina (Magro G, 2020). Cada uno ha sido utilizado para una fase diferente de la enfermedad (Magro G, 2020).

El uso de estos fármacos está siendo analizado en ensayos clínicos para demostrar su utilidad en esta infección.

### III.II. Infección por SARS-Cov-2 en pacientes con enfermedades reumáticas

#### Riesgo de infección en pacientes con enfermedades reumáticas

Los pacientes con enfermedades reumáticas tienen un mayor riesgo de infecciones debido a múltiples causas: el tratamiento inmunosupresor, las comorbilidades, la edad y la propia actividad de la enfermedad (Meroni PL, 2018).

Es ampliamente conocido que la base patogénica de las enfermedades reumáticas radica en una disfunción del sistema inmune, por lo que se postula que en sí mismas, estas enfermedades pueden causar un aumento del riesgo infeccioso.

En relación con el tratamiento, los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos (FAMEs o FAMEb) son la base terapéutica de estas enfermedades. Estos fármacos son en su mayoría inmunomoduladores, como el metotrexato, la leflunomida, la ciclosporina o la azatioprina.

Clásicamente los FAME han sido utilizados como ahorradores de corticoides y, aunque también forman parte de la estrategia terapéutica, su uso debería limitarse, debido a sus efectos deletéreos a largo plazo. En un estudio de casos y controles publicado en el año 2011, se observa que la terapia con glucocorticoides se asocia a un riesgo aumentado de infecciones oportunistas dosis dependiente, ajustado por

edad, sexo, marcadores de gravedad de la enfermedad, uso de FAME y otras comorbilidades (Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, 2011).

Asimismo, en el estudio de cohortes retrospectivo de M. George, J. Baker, K. Winthrop *et al.* se observa una relación dosis dependiente entre el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides en pacientes con artritis reumatoide y el aumento del riesgo de infecciones con necesidad de atención hospitalaria. Este riesgo también aumenta incluso con dosis muy bajas de glucocorticoides (5 mg) (George MD, Baker JF, Winthrop K, 2020). Las conclusiones acerca de los glucocorticoides son similares a las halladas en otros estudios (Mitchel EF, Griffin MR, 2009).

Entre los fármacos inmunosupresores biológicos que se incluyen en el arsenal terapéutico, se encuentran los anti-TNF- $\alpha$ , anti-CD20, anti-IL6 o anti-IL1. Un estudio reciente confirma que el uso de anti-TNF- $\alpha$  está asociado a un riesgo aumentado de infecciones severas, que también podría explicarse por el uso combinado con corticoides o la edad avanzada de los pacientes. Se ha observado que este riesgo es mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento (Galloway JB, 2020).

En el registro español BIOBADASER sobre pacientes tratados con anti-TNF-  $\alpha$ , se ha observado una tasa de infecciones graves de 5,3 casos/100 pacientes/años, similar a la objetivada en estudios observacionales de la práctica clínica. Los pacientes tratados con fármacos anti-TNF- $\alpha$  y con otras terapias biológicas tienen entre 1,2 y 2 veces más de riesgo de sufrir una infección grave que los pacientes con enfermedades reumáticas tratados con otros fármacos.

Se han descrito casos de infecciones virales como el herpes zóster, virus JC o reactivación del virus de la Hepatitis B que se previene realizando un estudio de la infección previo al inicio del tratamiento (Manual SER, 2014).

Desde el comienzo de la pandemia producida por el SARS-CoV-2, se ha estudiado el impacto de esta infección y el riesgo de transmisión y desarrollo de enfermedad en los pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente en aquellos bajo tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador (EULAR, 2020).

## Hallazgos en series de pacientes

A pesar de estos datos, ciertos estudios transversales como el realizado en abril 2020 en la Toscana (*Emmi G, 2020*), no evidenciaron diferencias significativas entre la proporción de personas infectadas por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumáticas tratados con corticoides u otros inmunosupresores y la población general (*Monti S, 2020*). Estos estudios cuentan con una muestra limitada, pero sus hallazgos sugieren que los pacientes con enfermedades inmunomediadas no presentan un riesgo mayor que el resto de la población (*Haberman R, 2020*).

Por otra parte, hay trabajos que muestran tasas de infección por SARS-CoV-2 significativamente mayores en pacientes con enfermedad reumática y tratados con fármacos biológicos, especialmente en algunas enfermedades como la espondilitis anquilosante (*Pablos JL, 2020*).

De igual forma, en las otras dos grandes epidemias causadas por coronavirus (las producidas por SARS-CoV o MERS-CoV), no se ha evidenciado un incremento de mortalidad en los pacientes en inmunodeprimidos, ya fuese por cáncer, enfermedades autoinmunes o en portadores de trasplante de órganos (*Hui DS, 2018*).

Esto puede deberse a la influencia de factores epidemiológicos en cómo ha afectado la pandemia de Covid-19 a los pacientes en tratamiento con inmunosupresores, como podemos ver en el artículo de Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Crespo J et al. En estos casos, se pone de manifiesto la importancia de factores preexistentes en los pacientes como el sexo, la edad o la presencia de obesidad. Los hombres y los ancianos son los pacientes con peor pronóstico en la infección por SARS-CoV-2, en cambio las enfermedades reumáticas son más frecuentes en mujeres de mediana edad.



También han presentado un peor pronóstico en la evolución de la infección los pacientes con ciertas comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares, siendo estas más frecuentes en los hombres.

Además, sugiere que los pacientes en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o biológicos pueden haber seguido de forma más estricta las recomendaciones de aislamiento o las medidas higiénicas, lo que puede haber disminuido el riesgo individual de infección por SARS-CoV-2 (*Martínez-Taboada VM, 2020*).



#### IV. HIPÓTESIS

Los pacientes con enfermedades reumáticas presentan un ligero incremento en el riesgo de infección por diferentes patógenos, especialmente aquellos que están en tratamiento con fármacos inmunosupresores, inmunomoduladores o terapia biológica. De igual forma, estos pacientes pueden presentar un riesgo de infección por SARS-CoV-2 mayor que el que presenta la población general.

Ante la escasa evidencia científica acerca de si el riesgo de los enfermos reumáticos a desarrollar síntomas de infección por SARS-CoV-2 es mayor que en la población general o si este riesgo se relaciona con el tratamiento o la actividad de la enfermedad, sería conveniente analizar la prevalencia de los síntomas de COVID-19 y su gravedad en este grupo de pacientes.

#### V. OBJETIVOS

##### **Objetivo principal**

Analizar la prevalencia de hospitalización, seroconversión y de síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con diagnóstico de enfermedades reumáticas en seguimiento por un hospital terciario.

##### **Objetivos secundarios**

- Evaluar la existencia de posibles diferencias entre pacientes con diferente diagnóstico de enfermedades reumáticas.
- Estudiar las diferencias entre pacientes tratados con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y con terapia biológica, inhibidores JAK o Apremilast.



## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.I. Tipo y diseño del estudio

Estudio observacional, transversal que incluye datos de pacientes con diagnóstico de diferentes enfermedades reumáticas (gráfico 2) procedentes del servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia).

Se ha realizado una entrevista telefónica con cada paciente incluido en el estudio en que se recogen datos acerca de los síntomas, ingreso hospitalario, serología por ELISA (si más de 15 días de evolución de la infección), diagnóstico y tratamiento de base, desde marzo 2020 hasta febrero 2021.

### VI.II. Población de estudio

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad reumática en seguimiento por el servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.
- PCR positiva para SARS-CoV-2.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes en seguimiento por el servicio de Reumatología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe que presentasen otros diagnósticos: osteoporosis, gota y otras artritis microcristalinas, afecciones mecánicas del aparato locomotor.
- Pacientes con enfermedad reumática y síntomas infecciosos sugestivos de infección por SARS-CoV-2, pero con PCR negativa.





### VI.III. Consideraciones éticas

El Comité Ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia valoró y aprobó este estudio que se ha realizado bajo las recomendaciones y principios de la Declaración de Helsinki.

Se ha informado de forma adecuada (de manera verbal) a los pacientes incluidos sobre la metodología del estudio y todos ellos han aceptado y participado voluntariamente.

### VI.IV. Variables del estudio

En el momento de la entrevista telefónica, se solicitan datos clínicos y terapéuticos en relación con la enfermedad de base, datos relativos a la sintomatología clínica causada por la infección COVID-19 y serología SARS-CoV-2, cuyos resultados fueron revisados y comunicados a los pacientes.

- Variables demográficas:
  - Sexo (hombre o mujer): variable cualitativa nominal dicotómica.
  - Edad (años): variable cualitativa nominal no dicotómica.
- Variables relacionadas con la semiología y semiótica de los pacientes:
  - Síntomas: fiebre, febrícula, disnea, dolor torácico, tos, convulsiones, pérdida de conciencia, exantema, astenia, artromialgias, anorexia, anosmia, ageusia, odinofagia, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea (sí o no): variables cualitativas nominales dicotómicas.
  - Ingreso hospitalario (sí o no): variable cualitativa nominal dicotómica.



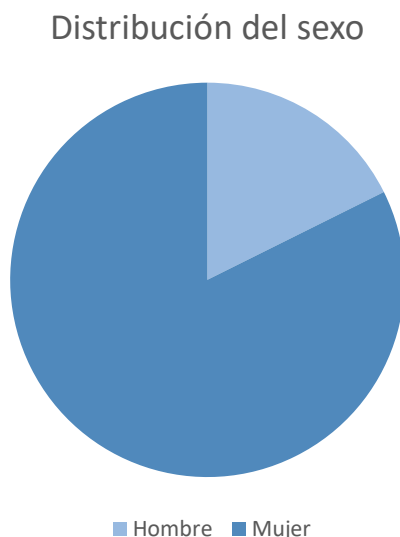
- Variables relacionadas con la enfermedad de base:
  - Diagnóstico principal (ver gráfico 2): variables cualitativas nominales dicotómicas.
  - Tratamiento biológico (sí o no): Variable cualitativa nominal dicotómica. Fecha de inicio del mismo: Variable cualitativa ordinal.
  - Tratamiento con FAME sintético (sí o no): Variable cualitativa nominal dicotómica. Fecha de inicio del mismo: Variable cualitativa ordinal
  - Tratamiento con glucocorticoides (sí o no): Variable cualitativa nominal dicotómica. Fecha de inicio del mismo: Variable cualitativa ordinal
  
- Variables relacionadas con el tratamiento de base recibido (variables cualitativas nominales dicotómicas):
  - Secukinumab.
  - Tocilizumab.
  - Golimumab.
  - Adalimumab.
  - Abatacept.
  - Apremilast.
  - Baricitinib.
  - Rituximab.
  - Ustekinumab.
  - Infliximab.
  - Guselkumab.
  - Certolizumab.
  - Etanercept.
  - Metotrexato.
  - Azatioprina.
  - Hidroxicloroquina.
  - Cloroquina.



- Leflunomida.
- Micofenolato mofetil.
- Prednisona.
- Variables relacionadas con parámetros analíticos:
  - Serología Sars-CoV-2 (Negativo, indeterminada, IgG, IgM): Variable cualitativa nominal no dicotómica.

## VII. RESULTADOS

En total, se incluyeron 86 pacientes, con un predominio notable del sexo femenino (82,35% mujeres). La composición de los grupos por sexo se encuentra en el gráfico 1.

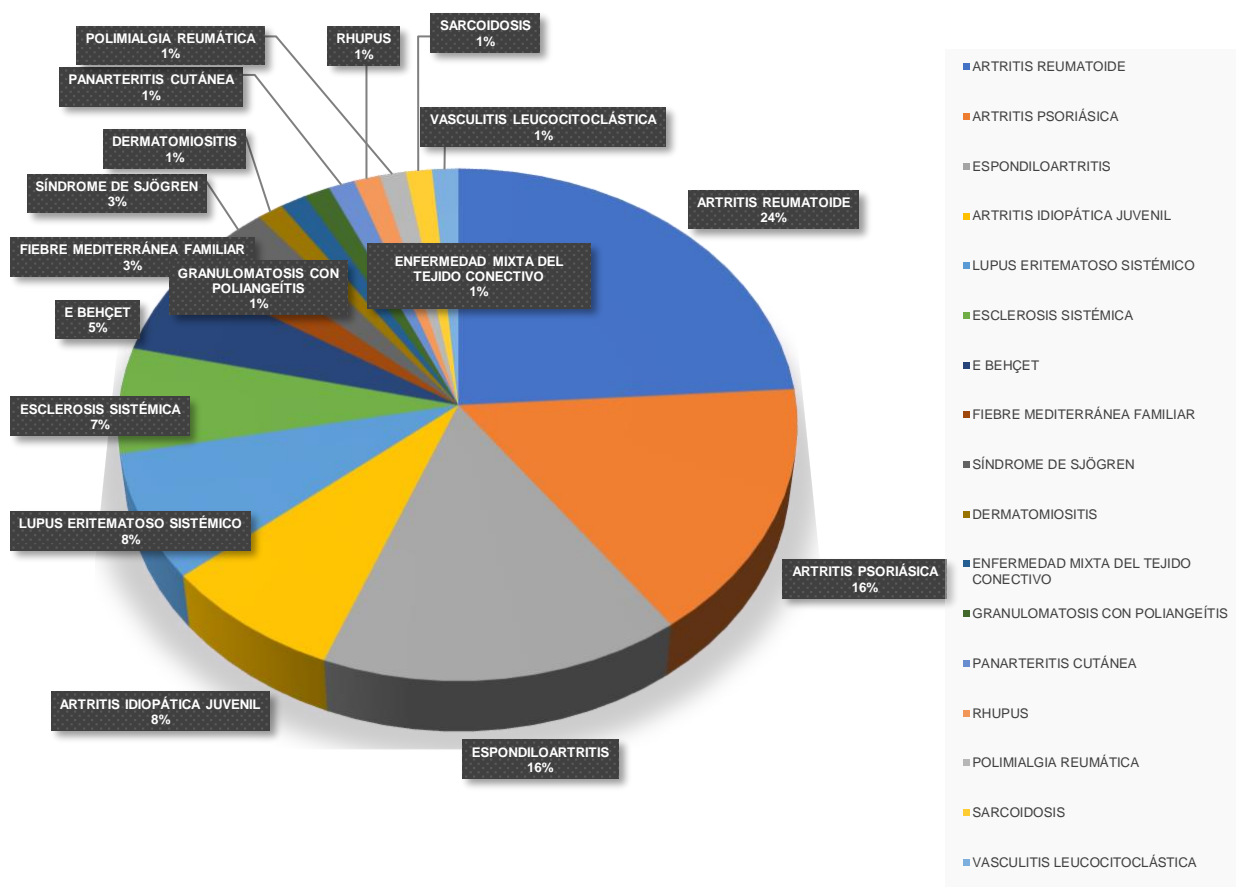


**Gráfico 1:** Composición de Hombres y Mujeres de la muestra. Fuente: elaboración propia

La media de edad de nuestros pacientes es de 49,30 años (16,16).

El 6,97% no tenía diagnóstico de enfermedad reumática, por lo que se ha excluido del análisis.

El resto de los pacientes que sí contaban con diagnóstico de enfermedad reumática se representa en el gráfico 2.



**Gráfico 2:** Diagrama de sectores. Diagnósticos principales de los pacientes.

Fuente: Elaboración propia

El 34,18% recibía FAME sintéticos o inmunosupresores, con una mediana de 5,09 años (Q1 2,25; Q3 11,09) (tabla 2).

El 48,71% recibía terapia biológica, inhibidores de JAK o Apremilast, con una mediana de 3,11 años (Q1 1,08; Q3 3,17) desde el inicio (tabla 1).

**Tabla 1.** Terapia biológica, inhibidores de JAK o Apremilast.

Terapia biológica, inhibidores de JAK y Apremilast	
Secukinumab (24,32%)	Adalimumab, Hyrimoz (5,40%)
Tocilizumab (13,51%)	Rituximab (2,70%)
Golimumab (8,11%)	Ustekinumab (2,70%)
Adalimumab, Humira (8,11%)	Infliximab (2,70%)
Abatacept (8,11%)	Guselkumab (2,70%)
Apremilast (8,11%)	Certolizumab (2,70%)
Baricitinib (5,40%)	Etanercept (2,70%)

**Tabla 2.** FAME sintéticos e inmunosupresores.

FAME sintéticos e inmunosupresores	
Metotrexato (62,96%)	Azatioprina (7,41%)
Hidroxicloroquina (14,81%)	Cloroquina (3,70%)
Leflunomida (11,11%)	Micofenolato mofetil (3,70%)

Los síntomas más frecuentes fueron astenia (72,15%), cefalea (66,23%) y tos (59,49%).

Nueve pacientes (11,25%) fueron ingresados en planta, ocho (10%) de ellos por neumonía. Tres de ellos requirieron ingreso en cuidados intensivos y uno fue éxitus.

La serología fue solicitada a todos los pacientes, pero 15 de ellos no la realizaron por: infección reciente (5), error de citación (4), ingreso hospitalario (2) y éxitus (1). La seroconversión se ha dado en el 53,25% y de estos, el 2,94% presentaba títulos bajos de IgG. La IgM persistía positiva en el 56,25% en este grupo. El 6,45% presentaba un resultado indeterminado.

## VIII. DISCUSIÓN

Estructuraremos este apartado en función de las variables clínico-demográficas evaluadas en nuestro estudio.

### VIII.I. Sexo de los pacientes incluidos en el estudio

Como se ha indicado previamente, en nuestro trabajo existe una proporción desigual en el sexo de los pacientes incluidos en el estudio, ya que un 82,35% son mujeres. En contraposición, según los datos aportados por las comunidades autónomas a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la incidencia de la infección por SARS-CoV-2 es similar en ambos sexos (52% en mujeres frente a un 48% en hombres).

A priori, nuestros datos no coincidirían con la mayoría de la bibliografía publicada sobre la infección por SARS-CoV-2 (RENAVE, 2021). Sin embargo, es ampliamente conocido que la prevalencia de gran parte de enfermedades reumáticas es mayor en mujeres que en hombres, lo que justifica nuestros resultados en este punto (*Martínez-Taboada VM, 2020*). Además, en un estudio reciente que evaluaba la infección COVID-19 en pacientes con distintas enfermedades autoinmunes sistémicas, el porcentaje de mujeres fue del 74%, un dato similar y comparable al obtenido en nuestra población (Emmi G, Bettiol A, Mattioli I et al., 2020).

A pesar de estos datos, es interesante conocer que algunos trabajos como el de *Martínez-Taboada VM*, proponen que las mujeres son menos susceptibles a las infecciones virales debido a sutiles diferencias en la inmunidad innata y la protección aportada por la presencia de estrógenos y otros factores relacionados con los cromosomas sexuales (*Martínez-Taboada VM, 2020*).

## VIII.II. Edad de los pacientes del estudio

La mayor parte de las enfermedades reumáticas son diagnosticadas en personas menores de 60 años (*Martínez-Taboada VM, 2020*). Asimismo, la media de edad entre los pacientes incluidos en nuestra investigación fue de 49,30 años. En los estudios de Monti S y de Emmi G, Bettiol A, Mattioli *et al*, la media de edad de los pacientes es de 55 años y la mediana es de 56 años respectivamente. Concluimos por tanto que la media de edad en nuestra muestra es similar a la edad de los pacientes con enfermedades reumáticas descritos en la bibliografía (Emmi G, Bettiol A, Mattioli *et al*, 2020; Monti S, 2020).

Otra hipótesis plausible que explicaría la joven edad de nuestra muestra con respecto a otros estudios, es que en nuestro área, los pacientes ancianos y de mayor edad son, en general, los que más se han resguardado o han cumplido las medidas de protección frente a la infección por SARS-CoV-2, por lo que el riesgo de adquirir la infección es más bajo en este grupo (*Martínez-Taboada VM, 2020*).

Según los datos reflejados en los informes de RENAVE, se sabe que la mayor proporción de casos de COVID-19 se han producido mayoritariamente en el grupo de 15 a 59 años, alcanzando un 66% del total, encontrándose sobre todo más casos en las personas de 15 a 29 años, seguido de las personas de 40 años a 49 años. Considerando que la media de edad de nuestra población es de 49,30 años, se puede afirmar que la mitad de la muestra está por encima de estos grupos de edad. Esto puede deberse a que haya menos jóvenes diagnosticados de enfermedades reumáticas y, por lo tanto, nuestra muestra incluya a más pacientes añosos. Otra teoría posible concluye que las personas más jóvenes con las que se ha contactado no presentasen síntomas, puesto que, según los datos publicados, un 39% de los casos notificados fueron asintomáticos, y por tanto no cumplieron los criterios de inclusión del estudio (RENAVE, CNE, CNM, 2020).



### VIII.III. Enfermedad de base

De todos los pacientes que fueron contactados para la obtención de datos, el 6,97% no tenía diagnóstico de enfermedad reumática, por lo que no se incluyó en el análisis de datos.

#### **Pacientes con artritis reumatoide**

La mayoría de los pacientes incluidos en la muestra analizada tienen el diagnóstico de artritis reumatoide, concretamente el 24%. El resultado es coherente con la proporción de pacientes con artritis reumatoide en otros estudios publicados (Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S et al, 2020).

La explicación a este dato es sencilla, ya que la artritis reumatoide es una de las enfermedades reumáticas más prevalentes (Julià A, 2014 – Manual Ser). Sin embargo, es razonable plantear que los pacientes con artritis reumatoide tienen un riesgo aumentado de infecciones, riesgo ya conocido sobremanera, debido a alteraciones existentes en su sistema inmune que tienen como consecuencia una menor capacidad para generar linfocitos T funcionales. De igual modo, pueden influir otros factores como la disminución de las superficies articulares o la inflamación de las vías respiratorias (Winthrop KL, 2012) (Wagner UG, 1998).

En definitiva y como ya es bien sabido, este grupo de pacientes presentan un riesgo dos veces mayor de sufrir una infección severa, sobre todo a nivel pulmonar o cutáneo, respecto a la población general. Por este motivo, no es posible concluir si el hecho de que sea la entidad más prevalente en nuestra muestra es por la propia frecuencia de la enfermedad o por este riesgo infeccioso aumentado de forma inherente.

## **Pacientes con artritis psoriásica y espondiloartropatías**

Tanto la artritis psoriásica como las enfermedades incluidas en el grupo de las espondiloartropatías tienen una prevalencia significativa dentro de las enfermedades reumáticas. De hecho, son las enfermedades reumáticas más frecuentes junto a la artritis reumatoide y al lupus eritematoso sistémico, (Julià A, 2014 – Manual Ser).

Nuestros datos también concuerdan con los resultados de otros trabajos que muestran tasas de infección por SARS-CoV-2 significativamente mayores en enfermedades como la espondilitis anquilosante (*Pablos JL, 2020*).

### VIII.IV Tratamiento

## **Pacientes en tratamiento con FAME sintéticos o inmunosupresores**

El 34,18% de los pacientes de nuestra muestra recibe fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o inmunosupresores, con una mediana de 5,09 años desde el inicio. Los FAMEs sintéticos utilizados en nuestra población son metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida y, en menor medida, azatioprina, colorquina y micofenolato mofetil. Esta proporción es la misma que la encontrada en otros estudios (Hasseli R, Mueller-Ladner U, Schmeiser T, 2020).

De estos fármacos, metotrexato es de elección en pacientes con artritis reumatoide, diagnóstico más prevalente en nuestra muestra, por lo que es razonable pensar que un alto porcentaje de los tratados con FAMEs en nuestro estudio reciba metotrexato (un 62,96%).

Sin embargo, considerando la infección por SARS-CoV-2, los hallazgos no serían similares a la literatura disponible, ya que no se ha encontrado un riesgo incrementado de infecciones, infecciones severas o complicaciones infecciosas tras cirugías o implantes de prótesis en contexto del tratamiento de artritis

reumatoide asociado al tratamiento con metotrexato (Salliot C, van der Heijde D, 2009). Este riesgo incrementado podría explicarse por un aumento de la susceptibilidad a las infecciones asociado a la artritis reumatoide, ya comentado previamente.

Con gran diferencia, el segundo FAME más utilizado en nuestra muestra es la Hidroxicloroquina (HCQ) (14,81%), un antipalúdico aprobado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES). Se trata de un agente inmunomodulador que inhibe el sistema de acidificación endolisosomal y que suprime la producción de algunas citoquinas proinflamatorias. Este dato no concuerda con los hallazgos bibliográficos, porque la HCQ se ha relacionado con riesgo bajo de infecciones, ya que no suprime el sistema inmunitario. Además, se ha analizado el papel de este fármaco en la protección frente a la invasión celular por ciertos patógenos, por lo que teóricamente su riesgo infeccioso es bajo (Sharim R, Thomas P, Mathew L, George M et al, 2018) (Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I et al, 2009).

Al inicio de la pandemia, tanto la HCQ como la cloroquina fueron utilizados como tratamiento contra la infección por SARS-CoV-2, al haberse objetivado su eficacia *in vitro* inhibiendo la replicación viral y produciendo un efecto antiinflamatorio. Actualmente, numerosos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que ninguno de estos fármacos aporta beneficios como tratamiento para la COVID-19 (Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M et al, 2020).

Como se ha destacado previamente, el alto porcentaje de pacientes tratados con HCQ podría deberse a la alta prevalencia de LES en nuestra muestra.

### **Pacientes en tratamiento con terapia biológica, inhibidores de JAK o Apremilast**

Aproximadamente la mitad de los pacientes (48,71%) de nuestra muestra recibe terapia biológica con fármacos como Secukinumab, Tocilizumab, Abatacept, o también con inhibidores de JAK (Tofacitinib, Baricitinib) o Apremilast. Estos fármacos actúan de forma similar a los fármacos modificadores de la enfermedad,

interviniendo o modulando los procesos reguladores o efectores del sistema inmune (Internet, inforeuma, 2020).

Nuestros datos se asemejan a los obtenidos en otros trabajos, por ejemplo en el estudio sobre pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas de Emmi *et al*, donde de los 458 pacientes incluidos, el 41% estaban en tratamiento con biológicos (Emmi G, Bettiol A, Mattioli I *et al*, 2020).

En términos generales, la mayoría de los pacientes que reciben fármacos biológicos son aquellos casos más refractarios en los no se consigue la remisión con glucocorticoides y/o FAMES. Se recurre por tanto a estos fármacos en combinación con otros o en monoterapia individualizando cada caso (Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC *et al*, 2014). Aproximadamente el 50% de nuestros pacientes ha tenido que recurrir al uso de terapia biológica y, de acuerdo con la literatura, esto es debido probablemente a la falta de control de su enfermedad con la terapia estándar, lo que podría sugerir que se encuentran en una fase más avanzada de la enfermedad y pueden ser más vulnerables al contagio por SARS-CoV-2.

Respecto a la terapia biológica utilizada, un 24,32% de los pacientes de este grupo toma Secukinumab, el primer anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la interleucina-17. Este dato concuerda con la literatura publicada, puesto que las tasas de infecciones halladas en pacientes tratados con este fármaco son mayores que en los pacientes a los que se les ha administrado placebo (Blair HA, 2019).

A pesar de este dato y según otros hallazgos, se ha visto que el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en una persona en tratamiento con anti-IL17 es igual o menor a 1,3%, es decir un riesgo bajo (Rosenbaum JT, Hamilton H, Choi D *et al*, 2020). Además, en otros estudios la proporción de pacientes tratados con Secukinumab era menor que en el nuestro (2,98%) (Sharmeen S *et al*, 2020). Podemos suponer que esto se debe a que en nuestra muestra hay un porcentaje no desdeñable de pacientes con artritis psoriásica, y en cambio, en el estudio que referenciamos el fármaco biológico más utilizado fueron los anti-TNF.

El segundo fármaco más utilizado es Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la citocina IL-6. En ciertos estudios se ha asociado el uso de dosis elevadas de este fármaco con un mayor riesgo de sufrir infecciones graves, especialmente neumonía (Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A et al, 2011). Por este motivo, es razonable que sea el segundo fármaco más utilizado en nuestra muestra. Sin embargo, se ha visto que este riesgo es similar al encontrado en estudios de otros fármacos biológicos (Winthrop KL, 2012), por lo que podría haber otros factores, fundamentalmente relacionados con el diagnóstico, que expliquen este hallazgo.

El resto de los fármacos biológicos se usa de manera acorde a los diagnósticos principales de nuestros pacientes.

#### VIII.IX. Síntomas de la infección y situación clínica

A partir de los datos de RENAVE hemos observado que un 39% de los casos no presenta síntomas durante la infección por SARS-CoV-2 (RENAVE, CNE, 2020). En cambio, todos los pacientes de nuestra muestra han notificado síntomas durante el curso de la infección.

Esto puede ser debido a la situación de colapso sanitario al inicio de la pandemia. En esos momentos, las pruebas diagnósticas se reservaban para los pacientes en situación clínica más grave o aquellos que requerían ingreso hospitalario.

Por contra, actualmente la PCR para diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 es mucho más accesible y se realiza a todos los pacientes con síntomas sugestivos, aunque presenten síntomas leves o estén asintomáticos tras contacto con un caso confirmado. Por lo tanto, se detectan muchos más casos positivos en estas condiciones, ampliando el tamaño muestral.

Los síntomas más frecuentes en nuestros pacientes fueron astenia, cefalea y tos. Lo hallado en nuestro análisis es algo corroborado por los hallazgos de otros



estudios, puesto que son algunos de los síntomas más descritos en esta infección entre los pacientes, especialmente la tos (*Guan WJ, 2020*) (*Hasseli R, Mueller-Ladner U, Schmeiser T, 2020*).

Solamente un 11,25% de nuestros pacientes, es decir, nueve de ellos, requirieron ingreso en planta durante la infección por SARS-CoV-2, ocho con motivo de una neumonía. Comparado con otros estudios y series de casos, la tasa de hospitalización es mucho menor en nuestro estudio, un 11,25% frente a casi un 40% y un 32% de hospitalizados, respectivamente (*Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S et al, 2020*) (*Hasseli R, Mueller-Ladner U, Schmeiser T, 2020*). Esto puede ser debido a que, en uno de los estudios citados, prácticamente la mitad de la muestra era mayor de 65 años y en el otro la mediana de edad era de 71 años, es decir, se trataba de población más envejecida y comorbilidades, a diferencia de nuestra muestra, que registraba unos 49 años de media.

De los pacientes ingresados, tres fueron trasladados a cuidados intensivos. En comparación con otros estudios afines, el porcentaje de pacientes que requirieron ingreso en cuidados intensivos es similar o incluso algo mayor que en nuestra muestra (33,33%) (*Hasseli R, Mueller-Ladner U, Schmeiser T et al, 2020*) (*Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S et al, 2020*).

La serie de casos de Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S et al describe que la mayoría de los pacientes con enfermedad reumática se recupera adecuadamente tras la infección, lo que concuerda con nuestros datos, puesto que del total de los pacientes solamente uno de ellos ha sido éxitus.

De la misma forma, la proporción de fallecidos en la población del estudio de Hasseli R, Mueller-Ladner U, Schmeiser T et al, es de 0,06%.

En definitiva, la incidencia y la evolución del COVID-19, incluyendo los desenlaces fatales, varía considerablemente según las cohortes de pacientes de acuerdo con las comorbilidades asociadas y los sistemas de salud.

## VIII.X. Seroconversión

En nuestro estudio, la serología fue solicitada a todos los pacientes, aunque los resultados pueden estar parcialmente sesgados puesto que no todos pudieron realizarla por distintos motivos, como error de citación, infección reciente o éxitus.

En la población general, según los datos aportados por el estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por COVID-19 en España, la prevalencia de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en pacientes con PCR positiva en los últimos 14 días es del 67,7% y del 62,8% con PCR positiva hace más de un mes, porcentajes que concuerdan con los resultados de positividad de IgG de un metaanálisis sobre seroprevalencia (ENE-COVID19, 2020) (Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, et al 2021) pero que distan discretamente del valor hallado en nuestra muestra (53,25%).

En otro estudio muy reciente, podemos ver como la seroconversión producida en pacientes tratados con Infliximab u otros inmunomoduladores es menor que en pacientes que reciben tratamiento con ciertos anticuerpos monoclonales como el Vedolizumab, es decir, que se ha encontrado una respuesta serológica atenuada (*Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C et al, 2021*). Esto es lo que puede haber producido que en nuestra muestra los títulos de IgG sean bajos en un pequeño porcentaje (2,94%) o que la seroconversión se haya producido en un porcentaje menor que en la población general, puesto que algunos pacientes están en tratamiento con Infliximab y con distintos inmunosupresores.

Cabe destacar que en este grupo de nuestra muestra donde los títulos de IgG obtenidos son bajos, un 56,25% todavía tenía anticuerpos IgM positivos, por lo es posible que en el momento de la realización de la serología todavía no hubiesen desarrollado de forma completa sus anticuerpos IgG.



## IX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Tras llevar a cabo este estudio, hemos encontrado ciertas limitaciones que han podido influir en los resultados obtenidos.

En primer lugar, existe un importante sesgo de selección debido a múltiples factores. Entre ellos destacan la utilización de datos de pacientes de un único hospital, de una ciudad, la existencia de casos asintomáticos que no se han detectado o la falta de pruebas diagnósticas debido al colapso sanitario al comienzo de la pandemia, dando lugar a que parte de los pacientes que sufrieron síntomas compatibles con la infección por SARS-CoV-2 no tuviesen una prueba diagnóstica positiva.

Debido a que se trata de un estudio descriptivo transversal, únicamente se ha registrado un único contacto con cada uno de los pacientes incluidos, perdiéndose por tanto múltiples datos en cuanto al seguimiento, que podrían haber resultado útiles, a saber: evolución de la infección, necesidad de ingreso posterior, desarrollo de complicaciones.

En nuestra base de datos un 6,97% de los pacientes se excluyó del análisis, ya que no presentaba diagnóstico de enfermedad reumática. Por este motivo, no se evaluó la evolución y desenlace de la infección en estos pacientes, que podría ser similar a la de la población general, ya que no recibían terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras.





## X. CONCLUSIONES

- Los síntomas más prevalentes en nuestros pacientes fueron astenia (72,15%), cefalea (66,23%) y tos (59,49%), aunque también encontramos pacientes que sufrieron dolor torácico, disnea y diarrea.
- De los 86 pacientes, 9 (11,25%) requirieron ingreso hospitalario, 3 de ellos ingresaron en cuidados intensivos y uno falleció posteriormente.
- La seroconversión se produjo en aproximadamente un 50% de la muestra.
- Una pequeña proporción (2,94%) tenía títulos significativamente bajos de IgG, sin embargo la mayor parte de estos pacientes todavía presentaba positividad de IgM. Cabe destacar que, de marzo a mayo de 2020, la prevalencia de IgG positiva en la serología realizada por método ELISA a los pacientes de la muestra fue del 25%, en cambio de septiembre de 2020 hasta febrero de 2021, la prevalencia aumentó hasta el 57,45%. Esta notable diferencia se puede atribuir al cambio de técnica de detección de anticuerpos a partir del verano de 2020.
- Menos de un 10% de pacientes obtuvo un resultado indeterminado en la serología.
- La mayoría de los pacientes del estudio estaban diagnosticados de artritis reumatoide (24%), seguido de artritis psoriásica (16%) y de espondiloartritis (16%).
- El porcentaje de pacientes en tratamiento con terapia biológica, inhibidores JAK o Apremilast (48,71%) fue mayor que con FAMEs sintéticos o inmunosupresores (34,18%).



## XI. GLOSARIO

Abreviatura	Significado
CoV	Coronavirus.
ECA 2	Enzima convertidora de la angiotensina 2.
FAME	Fármacos modificadores de la enfermedad.
HCQ	Hidroxiclороquina.
IFN	Interferón.
IgM	Inmunoglobulina M.
IgG	Inmunoglobulina G.
IL	Interleucina.
JAK	Janus Kinasas.
LES	Lupus eritematoso sistémico.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
Th	T helper.
TNF	Factor de necrosis tumoral.

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. Who.int. 2020 [cited 24 October 2020]. Available from: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579: 265–269.
3. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26: 450–452.
4. Gao H, Yao H, Yang S, et al. From SARS to MERS: evidence and speculation. *Front. Med*. 2016;10:377–382
5. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003[EB/OL]. 2004–04–21.[http://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/](http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/) (Acessed December 2020)
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.

7. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206.
8. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of chest CT and RT- PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-E40
9. Hu B, Guo H, Zhou P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020;19:141-154
10. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Dittrich S, Emperador D, Hooft L, Leeftang MM, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD013652.
11. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* 2020;508:254-266.
12. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-1115.
13. Martines RB, Ritter JM, Matkovic E, Gary J, Bollweg BC, Bullock H et al. Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2020;26(9):2005-2015.



14. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250-256.
15. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Res*. 2020;286:198070.
16. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36(2):317-328.
17. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):956-60.
18. George MD, Baker JF, Winthrop K, Hsu JY, Wu Q, Chen L, Xie F, Yun H, Curtis JR. Risk for Serious Infection With Low-Dose Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(11):870-878.
19. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):82-90.
20. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, Watson KD, Lunt M, Symmons DP; BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with



- special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* (Oxford). 2011;50(1):124-31.
21. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6.<sup>a</sup> ed. Madrid: Mercedes Alperi López; 2014.
22. EULAR | EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak [Internet]. Eular.org. 2020 [cited 18 October 2020]. Available from: [https://www.eular.org/eular\\_guidance\\_for\\_patients\\_covid19\\_outbreak.cfm](https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm)
23. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, Vaglio A, Prisco D. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102575.
24. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):667-668.
25. Haberman R, Axelrad J, Chen A, Castillo R, Yan D, Izmirly P, Neimann A, Adhikari S, Hudesman D, Scher JU. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases - Case Series from New York. *N Engl J Med*. 2020;383(1):85-88.
26. Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, Blanco FJ, Blanco R, Castrejón I, Fernandez-Fernandez D, Fernandez-Gutierrez B, Galindo-Izquierdo M, Gonzalez-Gay MA, Manrique-Arija S, Mena Vázquez N, Mera Varela A, Retuerto M, Seijas-Lopez A; RIER investigators group. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1170-1173.



27. Hui DS, Azhar EI, Kim YJ, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e217–27.
28. Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Crespo J, Hernández JL. COVID-19 and Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Why don't our patients get worse? *Autoimmun Rev*. 2020:102683.
29. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Informe nº 74. Situación de COVID- en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo [Internet]. [citado el 16 de abril de 2021] Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20COVID-19.%20Nº%2074\\_14%20de%20abril%20de%202021.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20COVID-19.%20Nº%2074_14%20de%20abril%20de%202021.pdf)
30. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, Izadi Z, Jacobsohn L, Katz P, Lawson-Tovey S, Mateus EF, Rush S, Schmajuk G, Simard J, Strangfeld A, Trupin L, Wysham KD, Bhana S, Costello W, Grainger R, Hausmann JS, Liew JW, Sirotych E, Sufka P, Wallace ZS, Yazdany J, Machado PM, Robinson PC; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859-866.
31. Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(4):727-45.



32. Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(24):14447-52.
33. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Schmeiser T, Hoyer BF, Krause A, Lorenz HM, Regierer AC, Richter JG, Strangfeld A, Voll RE, Pfeil A, Schulze-Koops H, Specker C. National registry for patients with inflammatory rheumatic diseases (IRD) infected with SARS-CoV-2 in Germany (ReCoVery): a valuable mean to gain rapid and reliable knowledge of the clinical course of SARS-CoV-2 infections in patients with IRD. *RMD Open*. 2020;6(2):e001332.
34. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1100-4.
35. Sharim R, Thomas P, Mathew L, George M, Rosenbach M. Perceptions of Infection Risk With Immunomodulatory Medications. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(2):80-84.
36. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R109.
37. Abd-El Salam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, Ahmed OA, Soliman S, Serangawy GN, Alboraie M. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(4):1635-1639.
38. Fundación Española de Reumatología. Inforeuma [Internet]. Lugar: Madrid. [Citado marzo 2021]. Recuperado a partir de: <https://inforeuma.com>





39. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509.
40. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs.* 2019;79(4):433-443.
41. Rosenbaum JT, Hamilton H, Choi D, Weisman MH, Reveille JD, Winthrop KL. Biologics, spondylitis and COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12):1663-1665.
42. Sharmeen S, Elghawy A, Zarlasht F, Yao Q. COVID-19 in rheumatic disease patients on immunosuppressive agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):680-686.
43. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141.
44. España EN. ESTUDIO ENE-COVID: CUARTA RONDA [Internet]. Isciii.es. [citado el 22 de abril de 2021]. Disponible en: [https://portalcne.isciii.es/enecovid19/informes/informe\\_cuarta\\_ronda.pdf](https://portalcne.isciii.es/enecovid19/informes/informe_cuarta_ronda.pdf)
45. Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, Ghanbari R, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M. Seroprevalence of Immunoglobulin M and G



Antibodies against SARS-CoV-2 Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. Iran J Immunol. 2021;18(1):34-46.

46. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, Chanchlani N, Butterworth J, Cooney R, Croft NM, Hart AL, Irving PM, Kok KB, Lamb CA, Limdi JK, Macdonald J, McGovern DP, Mehta SJ, Murray CD, Patel KV, Pollok RC, Raine T, Russell RK, Selinger CP, Smith PJ, Bowden J, McDonald TJ, Lees CW, Sebastian S, Powell N, Ahmad T; Contributors to the CLARITY IBD study. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. Gut. 2021;70(5):865-875.



# SARS-COV-2 Y REUMATOLOGÍA

Evolución clínica y serológica de la infección en enfermos reumáticos



Autora: Marina Campoy Serón <sup>(1)</sup>

Tutores: Marta De La Rubia Navarro <sup>(2)</sup>, José Andrés Román Ivorra <sup>(2)</sup>

(1) Universidad Católica de Valencia. Facultad de Medicina.

(2) Servicio de Reumatología. Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Valencia.

## INTRODUCCIÓN

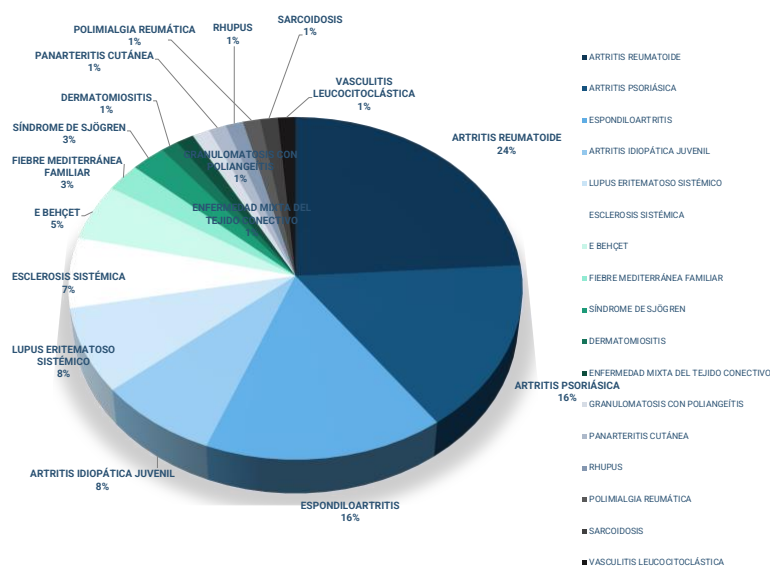
La infección por **SARS-CoV-2** continúa suponiendo un problema mundial de salud, debido a su contagiosidad y mortalidad elevadas. El espectro de síntomas abarca desde la neumonía intersticial severa a la ausencia de sintomatología. Desde el inicio de la pandemia, se ha planteado el **riesgo de contagio** y desarrollo de **complicaciones** en pacientes con **enfermedades reumáticas**.

## OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este estudio es describir la prevalencia de hospitalización, seroconversión y de síntomas, en pacientes en seguimiento por el servicio de reumatología de un hospital terciario.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio **observacional descriptivo transversal** en 86 pacientes diagnosticados de enfermedades reumáticas por el Servicio de Reumatología del Hospital Universitari i Politécnic La Fe de Valencia. Se ha realizado a través de entrevista telefónica. Las enfermedades reumáticas incluidas se detallan en el gráfico 1. Se recogieron datos acerca de los síntomas, ingreso hospitalario, serología por ELISA (si más de 15 días de evolución), diagnóstico y tratamiento de base, desde marzo 2020 hasta febrero 2021.



DIAGNÓSTICOS PRINCIPALES DE LOS PACIENTES

## RESULTADOS

Se incluyeron 86 pacientes. El **82,35%** de los pacientes incluidos en el estudio son **mujeres**. La media de edad de la población es de 49,30 años (16,16).

El 6,97% no tenía diagnóstico de enfermedad reumática, por lo que se ha excluido del análisis.

El 48,71% recibía terapia biológica, inhibidores de JAK o Apremilast, con una mediana de 3,11 años (Q1 1,08; Q3 3,17) desde el inicio.

El 34,18% recibía FAME sintéticos o inmunosupresores, con una mediana de 5,09 años (Q1 2,25; Q3 11,09).

Los síntomas más frecuentes fueron **astenia** (72,15%), **cefalea** (66,23%) y **tos** (59,49%).

**Nueve** pacientes (11,25%) fueron **ingresados** en planta, ocho (10%) de ellos por neumonía. **Tres** de ellos requirieron ingreso en **cuidados intensivos** y **uno** fue **éxito**.

La serología fue solicitada a todos los pacientes, pero 15 de ellos no la realizaron por: infección reciente (5), error de citación (4), ingreso hospitalario (2) y éxito (1).

La seroconversión se ha dado en el 53,25% y de estos, el 2,94% presentaba títulos bajos de IgG. La IgM persistía positiva en el 56,25% en este grupo. El 6,45% presentaba un resultado indeterminado.

## CONCLUSIÓN

La **seroconversión** se produjo en **más del 50%** de la muestra.

De marzo a mayo de 2020, la prevalencia de **IgG +** fue del 25% y de septiembre 2020 a febrero 2021, aumentó hasta el **57,45%**. Esta diferencia podría deberse al cambio de técnica de detección de anticuerpos a partir de verano 2020.

La **tasa de hospitalización y mortalidad** obtenida es **baja** y los síntomas más frecuentes son **leves**.

El porcentaje de pacientes en tratamiento con terapia biológica, inhibidores JAK o Apremilast fue mayor que con FAMES o inmunosupresores.